



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 519**

51 Int. Cl.:
A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03758040 .4**

86 Fecha de presentación : **22.10.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1558234**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

54 Título: **Composiciones inyectables indoloras que contienen sal de ácidos 2-arilpropiónicos.**

30 Prioridad: **25.10.2002 EP 02023954**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73 Titular/es: **Dompé S.p.A.**
Via Campo di Pile
I-67100 L'Aquila, IT

72 Inventor/es: **Gentile, Marco, Maria y**
Dragani, Maria, Concetta

74 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

ES 2 287 519 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones inyectables indoloras que contienen sal de ácidos 2-arilpropiónicos.

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral, que contienen sales de alquilamonio de ácidos 2-arilpropiónicos seleccionados de ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno o ácido tiaprofénico y que no generan dolor tras la inyección.

Antecedentes de la invención

10 Una limitación común en la administración de productos parenterales es la aparición de dolor en el punto de inyección, que puede resultar del principio activo, los componentes de la formulación o la formulación total. En el desarrollo de un producto parenteral, la atención se centra principalmente en la estabilidad química, física y microbiológica y en la seguridad general de la formulación, considerando la vía de administración, mientras que el dolor en el punto de inyección, que es una peculiaridad negativa de las formulaciones de fármacos inyectables, no recibe mucha consideración. Esto se debe principalmente a la falta del número y tipo de modelos disponibles para estudiar la fisiología y mecanismos del dolor, la dificultad, variabilidad y coste asociados al uso de modelos animales para evaluar el dolor y la necesidad de usar mediciones subjetivas frente a objetivas (que con frecuencia implican sistemas experimentales extensos) para evaluar la magnitud del dolor o bien en animales o bien en seres humanos.

20 Es posible que una formulación dada pueda producir daño en los tejidos que dé como resultado dolor en el punto de inyección; en este caso, métodos de detección de toxicidad, como hemólisis de los glóbulos rojos, o método de la línea celular de mioblastos L6, o el modelo de músculo *in vivo* de roedor, pueden dar un enfoque racional para desarrollar y seleccionar las formulaciones óptimas con respecto a las propiedades físico-químicas deseadas y la tolerabilidad de los tejidos (Brazeau G.A. *et al.*, "Current perspectives on pain upon injection of drug", Journal of Pharm. Sciences, 87, 6 de junio de 1998).

30 Si, por el contrario, no existe indicación de ningún tipo de daño en los tejidos en el punto de inyección, antes de someter a prueba cualquier formulación inyectable en seres humanos, es útil disponer de métodos para examinar las formulaciones pronto durante el desarrollo, para determinar su potencial para producir dolor.

Uno de estos métodos es el modelo de lamido de pata de rata, utilizado como un método rápido de detección *in vivo* para productos parenterales, pero no siempre se obtienen resultados que se confirman posteriormente mediante datos clínicos.

Breve descripción de la invención

40 Durante los experimentos en animales, se ha observado que las disoluciones que contienen ketoprofeno a diferente pH y composición, cuando se instilan en el ojo de rata, producen una reacción en los animales por medio de un aumento en el número de parpadeos, si se compara con la instilación de agua para inyección sola. Suponiendo que los parpadeos están relacionados de algún modo con el dolor tras la inyección, la prueba de parpadeo de rata puede usarse como un modelo animal alternativo para la evaluación de la magnitud del dolor producido por composiciones farmacéuticas inyectables.

45 En seres humanos, un método clínico muy conocido para evaluar la capacidad para producir dolor de las disoluciones inyectables usa el valor de VAS (Visual Analogue Scale, escala visual analógica) como un índice (Scott y Huskinson, Pain, 2:175-184, 1976). El número de VAS es una evaluación de la intensidad del dolor en el punto de inyección inmediatamente tras la inyección y tras algunos intervalos de tiempo en seres humanos: el resultado se expresa usando la escala visual analógica de 100 mm.

50 Se han realizado así estudios clínicos usando dos composiciones inyectables de ketoprofeno a pH óptimo, que habían producido menos dolor en el la prueba de parpadeo de rata. La evaluación del dolor tras la inyección se ha realizado en comparación con una formulación clásica de ketoprofeno en tampón fosfato a pH 6,5 y con la preparación comercial "Artrosilene® fiale", ampollas para inyección (Dompé farmaceutici S.p.A.) que contienen sal de lisina de ketoprofeno en una disolución acuosa a pH ajustado entre 7 y 7,5 con ácido cítrico e hidróxido de sodio, y que no contienen codisolventes, tales como alcohol bencílico, que se usan normalmente en formulaciones inyectables para disminuir el dolor tras la inyección (documento WO 97/24114).

60 El documento US-B-6 342 530 describía formulaciones farmacéuticas que contenían sal de d,l o l-lisina de R,S o S-ibuprofeno adecuadas para administración parenteral en las que el pH se ajusta a 7,2-7,6.

Se conoce que "Artrosilene® fiale" produce menos dolor tras la inyección que las formulaciones clásicas de ketoprofeno.

65 Ahora se ha encontrado que las composiciones para administración parenteral que contienen sales de alquilamonio de ácidos 2-arilpropiónicos, tales como ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno o ácido tiaprofénico, en disoluciones acuosas alcalinas, no producen nada de dolor tras la inyección.

ES 2 287 519 T3

La presente invención proporciona por tanto una composición farmacéutica adecuada para administración parenteral que tiene propiedad analgésica y anti-inflamatoria, caracterizada porque contiene una sal de alquilamonio de un ácido 2-arilpropiónico seleccionado de ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno o ácido tiaprofénico, en forma enantiomérica o racémica, en una disolución acuosa a un pH en el intervalo entre 8 y 9, estando dicha disolución libre de conservantes, codisolventes y sustancias de soporte.

Las composiciones preferidas contienen ketoprofeno como una sal de L-lisina.

Las composiciones más preferidas contienen sal de L-lisina de ketoprofeno, bicarbonato de sodio e hidróxido de sodio a pH 8,5.

Descripción detallada de la invención

Se han preparado diferentes formulaciones de sal de L-lisina de ketoprofeno en disolución acuosa a diferente pH y se han sometido a prueba en la prueba de parpadeo de rata tal como se definió anteriormente. Se han seleccionado formulaciones adecuadas a partir de este ensayo y se han comparado con formulaciones clásicas de ketoprofeno a pH 6,5 y con la preparación comercial de ketoprofeno "Artrosilene® fiale". Las disoluciones en un intervalo de pH entre 8 y 9 no han producido nada de dolor tras la inyección y han demostrado ser mucho mejores que Artrosilene® a este respecto.

También se ha encontrado una correlación entre la prueba de parpadeo de rata y la prueba clínica basada en el valor de VAS.

Los materiales usados en los experimentos se presentan en la tabla 1:

TABLA 1

	<i>Proveedor</i>
Sal de lisina de ketoprofeno	Dompé
NaOH 1N	Riedel-de Haën
HCl al 35%	Carlo Erba
NaHCO ₃	G. Faravelli
Disolución de NaCl al 0,9%	Bieffe Medital
Artrosilene® fiale	Dompé farmaceutici S.p.A.
Agua para preparaciones inyectables	Bieffe Medital

Todas las formulaciones sometidas a prueba son disoluciones acuosas al 8% de sal de L-lisina de ketoprofeno. Se han preparado disoluciones con diferente pH, usando una disolución de NaOH 1N, o una disolución de HCl al 35% para ajustar el pH. En algunas preparaciones se añadió también NaHCO₃ a la concentración de 4 mg/ml.

Se extrajeron Artrosilene® y disolución de NaCl al 0,9% de sus botellas y ampollas originales y se envasaron en viales de vidrio oscuro provistos de tapa polimérica y anillo de aluminio. La composición específica, el pH y la osmolalidad de las formulaciones sometidas a prueba en dos experimentos diferentes se presentan en las tablas 2 y 3.

TABLA 2

Primer experimento

<i>Lote</i>	<i>Composición</i>	<i>pH</i>	<i>Osmolalidad (mOsmol/kg)</i>
PG054/34/SU01	KSL + HCl	7,0	308
PG054/35/SU01	KSL	7,2	267
PG054/36/SU01	KSL + NaOH	8,0	289
PG054/37/SU01	KSL + NaOH	9,0	333

ES 2 287 519 T3

PG054/38/SU01	KSL + NaOH	9,5	403
PG054/53/SU01	KSL + NaOH	8,5	382
PG054/45/SU01	KSL + NaHCO ₃	7,0	359
PG054/46/SU01	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	7,5	351
PG054/47/SU01	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	8,0	358
PG054/48/SU01	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	8,5	382
PG054/49/SU01	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	9,0	395
PG054/50/SU01	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	9,5	455

TABLA 3

Segundo experimento

<i>Lote</i>	<i>Composición</i>	<i>pH</i>	<i>Osmolalidad (mOsmol/kg)</i>
PG054/62/SU01	KSL + NaHCO ₃ + HCl	7,0	356
PG054/63/SU01	KSL + HCl	7,0	276
PG054/64/SU01	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	8,0	362
PG054/65/SU01	KSL + NaOH	8,0	282
PG054/66/SU01	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	9,0	399
PG054/67/SU01	KSL + NaOH	9,0	336
PG054/70/SU01	KSL + NaOH	7,5	268
PG054/71/SU01	KSL + NaOH	8,5	301
PG054/72/SU01	KSL + NaOH	9,5	405
PG054/75/SU01	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	7,5	354
PG054/76/SU01	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	8,5	384
PG054/77/SU01	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	9,5	463

50 *Animales*

Los animales usados en los experimentos se describen a continuación en el presente documento:

Especie: rata

55 Raza: Sprague-Dawley

Proveedor: Charles-River (Calco, LC, Italia)

60 Sexo: masculino

Edad: 5-7 semanas

Peso corporal a su llegada: 176-200 g.

65 A su llegada, se alojaron cinco animales por jaula (tipo Makrolon® 3G, Tecniplast Gazzada S.r.l., Buguggiate, VA, Italia) y se aclimataron durante al menos 6 días en el animalario.

ES 2 287 519 T3

Para el lecho, se usaron virutas de álamo y abeto, sometidas a tratamiento térmico para la eliminación de la resina y libres de polvo.

Se esperaba que no estuvieran presentes en la madera contaminantes que pudieran interferir con el fin del estudio.

La temperatura del animalario era de $20^{\circ}\text{C} \pm 2$ y la humedad relativa era del $55\% \pm 10$.

Iluminación de la sala: 12 horas de luz artificial (7:00 am - 7:00 pm), 12 horas de oscuridad (7:00 pm-7:00 am).

Se alimentaron los animales con grageas proporcionadas por Laboratorio Dottori Piccioni, Gessate, Milán, Italia. Según los certificados analíticos proporcionados por el proveedor, el contenido en contaminantes estaba dentro de los límites propuestos por la APM-LCST (Agencia de Protección Medioambiental-Ley de Control de Sustancias Tóxicas) (44 Fed. Reg. 44053-44093 26 de julio de 1979).

Se esperaba que no estuvieran presentes contaminantes que pudieran interferir con el fin del estudio ni en la dieta ni en el agua proporcionados a los animales.

Se suministraron alimentos y agua a voluntad durante la aclimatación.

Las diferentes formulaciones de ketoprofeno se administraron en el ojo de cada animal y se determinó el número de parpadeos en cada caso en una cantidad fija de tiempo. En todos los experimentos se instilaron $25 \mu\text{l}$ de cada formulación en el ojo de rata usando una pipeta Gilson.

Formulación

sal de L-lisina de ketoprofeno	160 mg
bicarbonato de sodio	8 mg
hidróxido de sodio	3 mg
agua para inyección c.s.p.	2 ml

Método de preparación

Se añaden 160 mg de sal de L-lisina de ketoprofeno y 3 mg de hidróxido de sodio a 1,6 ml de agua para inyección. Luego se añade bicarbonato de sodio (8 mg) a la disolución, después se añade agua para inyección hasta 2 ml.

Ejemplo 1

Prueba de parpadeo de rata

En la primera sesión de cada experimento se instilaron $25 \mu\text{l}$ de cada formulación en el ojo izquierdo de ratas. En la segunda sesión, se instilaron $25 \mu\text{l}$ de cada formulación en el ojo derecho de las mismas ratas.

En cada sesión, se contaron los parpadeos de las ratas en el plazo de 15 segundos a partir de la instilación (el tiempo se midió por medio de un cronómetro).

El tiempo transcurrido entre los dos experimentos fue de 8 días.

Los resultados del primer experimento se presentan en las tablas 4 y 5. La figura 1 esboza el perfil de pH-respuesta observado en el primer experimento.

Los resultados del segundo experimento se presentan en las tablas 6 y 7. La figura 2 esboza el perfil de pH-respuesta observado en el segundo experimento.

ES 2 287 519 T3

TABLA 4

Primera sesión - Primer experimento

<i>Lote</i>	<i>Composición</i>	<i>pH</i>	<i>Osmolalidad (mOsmol/kg)</i>	<i>Media de parpadeos tras 15" a partir de la instilación</i>	<i>Error estándar</i>
PG054/34	KSL + HCl	7,0	308	7,75	1,4
PG054/35	KSL	7,2	267	7,25	1,6
PG054/36	KSL + NaOH	8,0	289	1,71	0,4
PG054/37	KSL + NaOH	9,0	333	1,14	0,3
PG054/38	KSL + NaOH	9,5	403	4,13	1,1
PG054/53	KSL + NaOH	8,5	301	0,2	0,2
PG054/40	Artrosilene® fiale	7,3	308	9,25	1,9
PG054/41	NaCl	-	-	0,83	0,4

TABLA 5

Segunda sesión - Primer experimento

<i>Lote</i>	<i>Composición</i>	<i>pH</i>	<i>Osmolalidad (mOsmol/ kg)</i>	<i>Media de parpadeos tras 15" a partir de la instilación</i>	<i>Error estándar</i>
PG054/45	KSL+NaHCO	7,0	359	5,1	1,0
PG054/46	KSL+NaHCO ₃ + NaOH	7,5	351	3,0	0,8
PG054/47	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	8,0	358	1,5	0,3
PG054/48	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	8,5	382	2,1	0,8
PG054/49	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	9,0	395	3,1	0,7
PG054/50	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	9,5	455	6,1	1,4
PG054/51	Artrosilene® fiale	7,4	307	9,6	2,5
PG054/52	NaCl	-	-	1,2	0,6

ES 2 287 519 T3

TABLA 6

Primera sesión - Segundo experimento

<i>Lote</i>	<i>Composición</i>	<i>pH</i>	<i>Osmolalidad (mOsmol/ kg)</i>	<i>Media de parpadeos tras 15" a partir de la instilación</i>	<i>Error estándar</i>
PG054/62	KSL + NaHCO ₃ + HCl	7,0	356	5,9	0,8
PG054/63	KSL + HCl	7,0	276	6,8	1,0
PG054/64	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	8,0	362	2,0	0,4
PG054/65	KSL + NaOH	8,0	282	4,1	1,3
PG054/66	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	9,0	399	3,0	0,5
PG054/67	KSL + NaOH	9,0	336	1,9	0,6
PG054/68	Artrosilene® fiale	7,3	-	10,3	1,7
PG054/69	NaCl	-	-	0,4	0,2

TABLA 7

Segunda sesión - Segundo experimento

<i>Lote</i>	<i>Composición</i>	<i>pH</i>	<i>Osmolalidad (mOsmol/ kg)</i>	<i>Media de parpadeos tras 15" a partir de la instilación</i>	<i>Error estándar</i>
PG054/70	KSL + NaOH	7,5	268	7,8	1,3
PG054/71	KSL + NaOH	8,5	301	1,9	0,5
PG054/72	KSL + NaOH	9,5	405	3,5	0,8
PG054/73	Artrosilene® fiale	7,3	282	8,8	1,7
PG054/74	NaCl	-	308	0,6	0,2
PG054/75	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	7,5	354	2,5	0,6
PG054/76	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	8,5	384	3,0	0,4
PG054/77	KSL + NaHCO ₃ + NaOH	9,5	463	9,6	2,2

ES 2 287 519 T3

Ejemplo 2

Evaluación de la VAS

5 Todos los ensayos clínicos se realizaron por LCG (Bourn Hall Clinic, Cambridge, RU), excepto el ensayo clínico KSL 0497 realizado por el Aster Clinical Research Center (centro de investigación clínica Aster) (París, Francia), y el ensayo clínico KSL 0101 realizado por I.P.A.S. S.A. (Ligometto, Suiza).

10 Cada tratamiento consistió en una inyección intramuscular profunda de una ampolla de las formulaciones de prueba en el cuarto exterior superior del glúteo mayor. Cada inyección se realizó en el plazo de 10 minutos tras la preparación de la jeringuilla y duró 3-5 segundos. Se evaluó la intensidad del dolor en el punto de inyección por sujetos y se registró en cuadernos de recogida de datos usando la escala visual analógica de 100 mm.

15 Se realizó la elaboración estadística mediante STAT100 release 1,26 para Windows 95. Los datos se importan en el software estadístico desde Microsoft Excel por medio de la función copiar/pegar, se imprimen y se comprueban manualmente antes de comenzar la elaboración. Todas las variables se describieron con N, media, desviación estándar, error estándar de la media.

20 Se realizó la “prueba t” para comparar el compuesto de referencia (Artrosilene®) frente a solución salina para verificar la eficacia de la prueba.

Se realizó ANOVA (mediciones por duplicado de una vía) para comparar el perfil de pH-respuesta de ketoprofeno. Se aplicó la prueba de Dunnett.

25 Los resultados se presentan en la tabla 8, en la que los números de VAS se comparan con los números de parpadeos de rata.

De hecho, en estos experimentos se ha confirmado una correlación entre el número de parpadeos en las ratas y el número de VAS (Visual Analogue Scale, escala visual analógica) en seres humanos.

30 La tabla 8 presenta un resumen de los resultados conseguidos con diferentes formulaciones (las composiciones pertinentes se presentan en la tabla 9): el número de VAS se midió inmediatamente tras la inyección, mientras que los parpadeos de rata se contaron 15 segundos tras la instilación en el ojo de rata.

TABLA 8

<i>Formulación</i> *	<i>Nº</i> <i>clínico</i>	<i>Nº de</i> <i>pacientes</i>	<i>Valor</i> <i>medio de</i> <i>VAS ±</i> <i>D.E.</i>	<i>Nº de</i> <i>pacientes</i> <i>con</i> <i>VAS ≥ 50</i>	<i>Nº de</i> <i>pacientes</i> <i>con</i> <i>VAS ≥ 75</i>	<i>Número</i> <i>medio de</i> <i>parpadeos</i>
KSL+tampón fosfato pH 6,5	KSL0199	48	47,3 ± 26,3	22 (45,83%)	7 (14,58%)	24,6
Artrosilene® fiale pH 7,0	KSL0196	18	46,9 ± 25,6	9 (50%)	4 (22,22%)	9,49

ES 2 287 519 T3

Artrosilene® fiale pH 7,0	KSL0396	17	45,3 ± 23,5	7 (41,18%)	3 (17,65%)	
Artrosilene® fiale pH 7,0	KSL0497	31	42,9 ± 21,2	12 (38,71%)	3 (9,68%)	
Artrosilene® fiale pH 7,0	KSL0199	44	40,0 ± 27,0	15 (34,09%)	6 (13,64%)	
KSL +NaHCO ₃ pH 8,0	KSL0100	12	35,0 ± 25,3	4 (33,33%)	1 (8,33%)	2,45
KSL +NaHCO ₃ PH 8,5	KSL0101	32	20,4 ± 16,2	2(6,25%)	0	1,9

TABLA 9

Composición de las formulaciones

<i>KSL + tampón fosfato pH 6,5</i>	<i>Artrosilene® fiale pH 7,0</i>	<i>KSL+NaHCO₃pH 8,0</i>	<i>KSL+NaHCO₃pH 8,5</i>
160 mg de KSL	160 mg de KSL	160 mg de KSL	160 mg de KSL
35,88 mg de NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	5 mg de ácido cítrico anhidro	4 mg de NaHCO ₃	8 mg de NaHCO ₃
NaOH c.s.p. hasta pH 6,5	NaOH c.s.p hasta pH 7,0	NaOH c.s.p hasta pH 8,0	NaOH c.s.p. hasta pH 8,5
Agua para inyección c.s.p. hasta 2 ml	Agua para inyección c.s.p. hasta 2 ml	Agua para inyección c.s.p. hasta 2 ml	Agua para inyección c.s.p. hasta 2 ml

La correlación entre la VAS y el número de parpadeos en las ratas tras la administración de las mismas formulaciones se esboza en la figura 3.

Se sometieron a prueba formulaciones acuosas de sal de lisina de ketoprofeno (KSL) (80 mg/ml) y formulaciones de KSL (80 mg/ml) que contenían bicarbonato de sodio (4 mg/ml) con pH en el intervalo entre 7,0 y 9,5. Como patrón de referencia se usaron Artrosilene® fiale y una disolución de cloruro de sodio al 0,9%. Los resultados de la prueba de parpadeo de rata mostraron que el número de parpadeos era superior para las formulaciones con un valor de pH en el límite extremo del intervalo investigado.

La curva de forma cóncava obtenida a partir de estos experimentos mostró que las formulaciones con un valor de pH intermedio se toleraban mejor (es decir, el número de parpadeos estaba más próximo al valor obtenido con la solución salina isotónica).

Una disolución acuosa de KSL mostró un valor mínimo a pH 8,5, con valores de parpadeo inferiores en el intervalo de pH entre 8,0 y 9,5.

La disolución acuosa de KSL + bicarbonato de sodio mostró el efecto de parpadeo mínimo a pH 8,0, con valores inferiores en el intervalo de pH entre 7,5 y 9,0.

ES 2 287 519 T3

El experimento se realizó por duplicado, sometiendo a prueba formulaciones con las mismas composiciones, pero de diferentes lotes, obteniendo los mismos resultados en ambas series experimentales.

5 A partir de un análisis de los datos experimentales se ha observado que el número de parpadeos producido por las formulaciones con un pH en el intervalo entre 8,0 y 9,0 (disoluciones de KSL y disoluciones de KSL + bicarbonato) fue inferior de manera similar. En este intervalo de pH, el efecto sobre la reducción del número de parpadeos fue significativo. Por otra parte, la osmolalidad parecía no tener un efecto sobre el número de parpadeos.

10 En la segunda parte del estudio, el número de parpadeos de las formulaciones de KSL estaba relacionado con la VAS obtenida sometiendo a prueba las mismas formulaciones en seres humanos. Se encontró una correlación con $R = 0,778$ y se observó que las formulaciones con pH superior también se toleraban mejor en seres humanos mostrando valores de VAS inferiores. De hecho, centrándose en la formulación a pH 8,5, se encontró, tal como se muestra en la tabla 8, que su valor medio de VAS (20,4) es mucho menor que el de la formulación de Artrosilene® fiale (media: 43,8).
15 Además, el 6,25% de los pacientes tratados con la formulación a pH 8,5 mostraron un valor de $VAS \geq 50$ y ningún paciente mostró un número de $VAS \geq 75$, mientras que el 41% de los pacientes a los que se inyectó Artrosilene® fiale mostraron un valor de $VAS \geq 50$ y el 15,8% mostraron una $VAS \geq 75$.

20 Tal como se muestra en la tabla 8, son comparables los valores de VAS de Artrosilene obtenidos de diferentes ensayos clínicos y realizados en diferentes centros clínicos.

Este resultado se confirmó mediante la prueba de parpadeo. De hecho, para Artrosilene® fiale, se encontró un número de parpadeo de 9,49, sorprendentemente superior al valor de 1,9 encontrado para la formulación a pH 8,5.

25 Considerando los resultados obtenidos en la prueba de parpadeo de rata y la correlación entre el número de VAS y de parpadeos, se concluye que las formulaciones con un pH en el intervalo entre 8,0 y 9,0 son menos dolorosas. La formulación preferida que no produce dolor tras la inyección es entonces una formulación acuosa que tiene un pH de aproximadamente 8,5.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Composición farmacéutica adecuada para administración parenteral que tiene propiedad analgésica y antiinflamatoria, **caracterizada** porque contiene una sal de alquilamonio de un ácido 2-arilpropiónico seleccionado de ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno o ácido tiaprofénico, en forma enantiomérica o racémica, en una disolución acuosa a un pH en el intervalo entre 8 y 9, estando dicha disolución libre de conservantes, codisolventes y sustancias de soporte.

10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que contiene la sal de L-lisina de ketoprofeno.

10 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, que contiene bicarbonato de sodio e hidróxido de sodio a pH 8,5.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

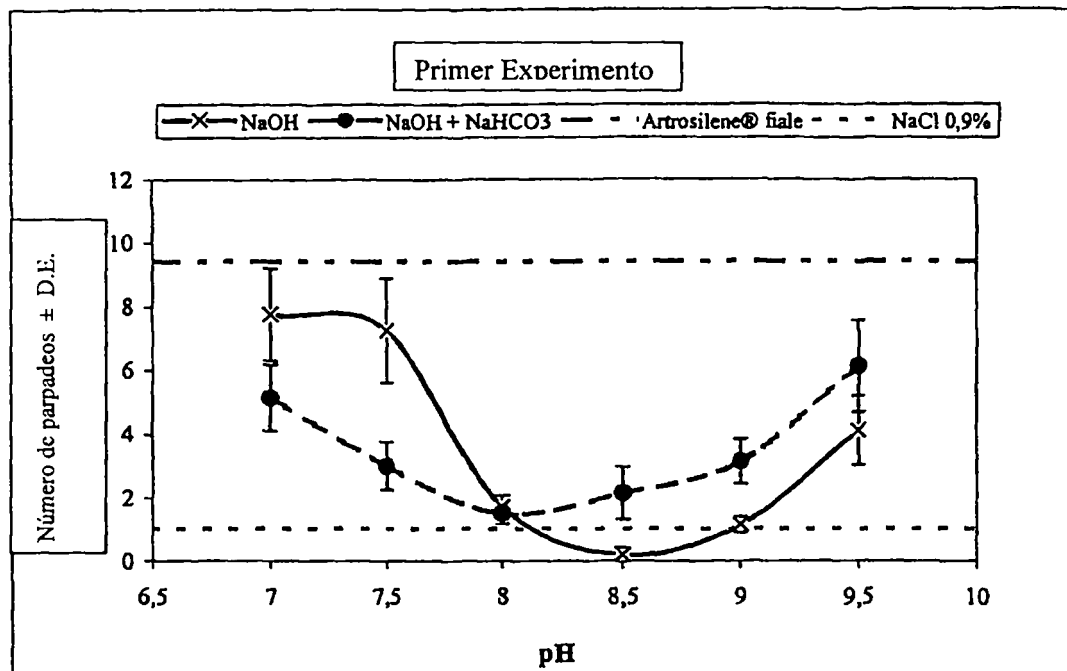


Figura 2

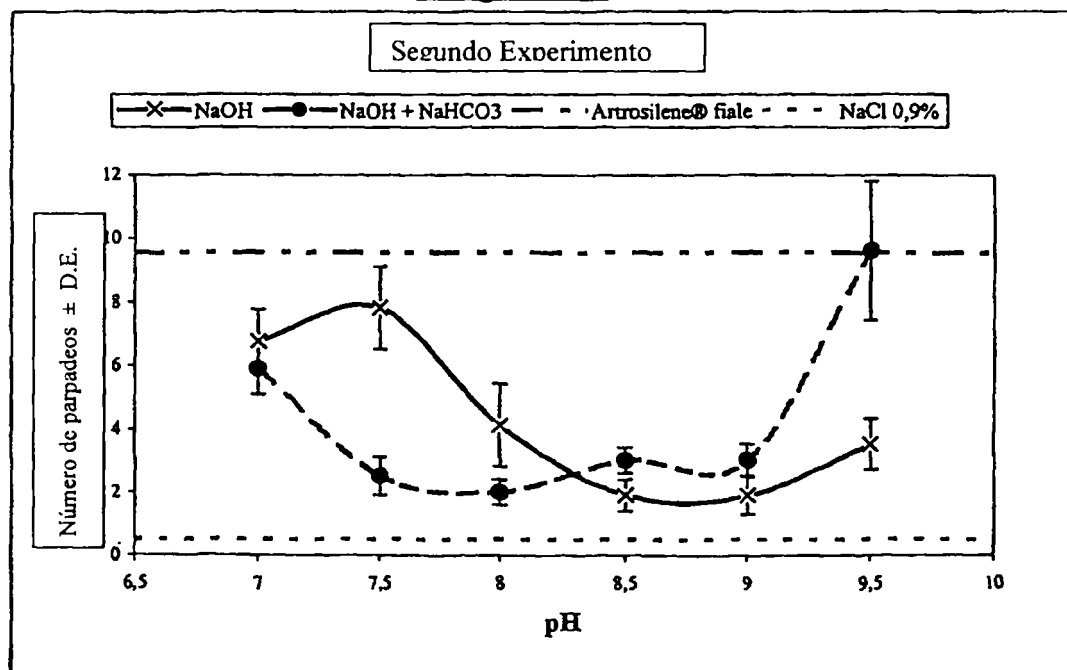
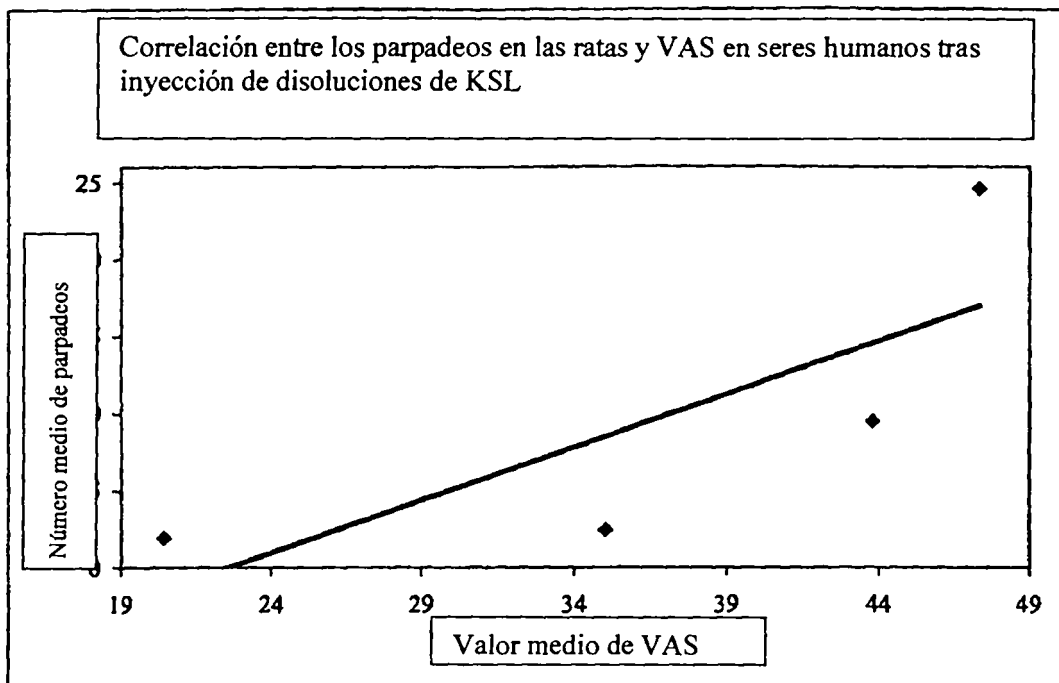


Figura 3



$R = 0,778$